Soldactone®

PFIZER

OEMéd

Composition
Principe actif: canrénoate de potassium.

Excipients: trométamol.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Lyophilisat: canrénoate de potassium 200 mg (flacon).

2 ml d'eau distillée pour injection (ampoule).

Indications/Possibilités d'emploi
Soldactone est indiqué dans les situations suivantes allant de pair avec un hyperaldostéronisme et un déficit de potassium: insuffisance cardiaque avec oedèmes, cirrhose hépatique avec ascite. Soldactone est destiné à l'emploi à court terme surtout lorsque l'administration orale est problématique ou exclue.

Posologie/Mode d'emploi
Adultes: En général, 200–600 mg i.v. par jour, en injection ou perfusion.

Dose maximale: 600 mg/jour i.v.; il est toutefois préférable de ne pas injecter une dose unique supérieure à 400 mg i.v. Injecter le contenu d'un flacon lentement en 3 minutes au minimum.

L'utilisation et la sécurité d'emploi de Soldactone n'ont pas à ce jour été étudiées chez l'enfant et l'adolescent.

Contre-indications
Soldactone est contre-indiqué lors d'une insuffisance rénale aiguë, d'une diminution rapide et progressive de la fonction rénale, d'une anurie, d'une hyperkaliémie et d'oedèmes aldostérone-indépendants.

Mises en garde et précautions
Des taux de sodium inférieurs à 130 mEq ne constituent pas de contre-indication à Soldactone; cependant, dans ces cas, l'administration de NaCl devrait être prise en considération. En raison du risque d'une hyperkaliémie ou d'une hyponatrémie ainsi que d'une augmentation transitoire de l'urée, des dosages périodiques des électrolytes sont toujours indiqués, surtout dans le cas de troubles de la fonction rénale allant de pair avec un taux de filtration glomérulaire inférieur à 25–30 ml/min et des taux sériques de créatinine de 2 mg/100 ml et plus.

Interactions
Soldactone potentialise l'action d'autres diurétiques (p.ex. le furosémide et l'acide étacrynique). En cas d'administration simultanée de Soldactone, il est donc nécessaire de diminuer les doses de ces médicaments d'au moins 50%. La posologie pourra être adaptée ultérieurement.

L'administration complémentaire de potassium ou de médicaments à effet d'épargne potassique n'est pas indiquée, ces mesures pouvant déclencher une hyperkaliémie.

L'acide acétylsalicylique et ses sels diminuent l'effet antagoniste contre l'aldostérone du canrénoate.

Grossesse/Allaitement
Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont révélé une faible toxicité pour le foetus. Le canrénoate passe la barrière placentaire et peut avoir des effets pharmacologiques néfastes sur le foetus. Le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Le canrénone, métabolite principal de Soldactone, peut apparaître dans le lait maternel. Il est donc recommandé de ne pas allaiter.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines
Des réactions individuelles variant d'une personne à l'autre peuvent diminuer les facultés de participer activement à la circulation routière ou de manoeuvrer des machines.

Effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont été observés en relation avec un traitement par Soldactone:

Système sanguin et lymphatique
Effets rares: thrombopénie, éosinophilie chez des patients atteints de cirrhose du foie.

Dans des cas isolés: agranulocytose.

Troubles endocriniens
Fréquents: chez l'homme et la femme, une sensibilité de contact accrue des mamelons peut se manifester, tout comme une gynécomastie ou une mastodynie. Chez quelques patients, ces effets secondaires ne régressent pas même après l'interruption de la médication.

Troubles métaboliques et nutritionnels
Occasionnels: hausse réversible des substances azotées éliminées par l'urine (possible que les reins soient cliniquement intacts ou endommagés), hausse de l'uricémie.

Rares: hyperkaliémie (surtout en cas d'insuffisance rénale; peut se manifester sous forme d'arythmies cardiaques, de fatigue ou de myasthénie), hyponatrémie (surtout après un apport abondant de liquide; peut se manifester par des vertiges, un collapsus ou des douleurs musculaires).

Soldactone peut induire ou renforcer une acidose métabolique hyperchlorémique.

Système nerveux
Occasionnels: céphalées, sensation de vertige, somnolence (léthargie), ataxie.

Sous Soldactone en posologie élevée (1000 mg et plus), un syndrome confusionnel passager a été observé dans quelques cas isolés qui a disparu après abaissement de la dose ou interruption temporaire du traitement.

Coeur
Une chute supplémentaire de la tension artérielle est possible chez des patients fortement hypotendus.

Troubles gastro-intestinaux
Occasionnels: nausées (y compris pendant l'injection), vomissements, diarrhée, spasmes.

Rares: ulcères gastriques ou intestinaux (y compris hémorragiques).

Foie et vésicule biliaire
Cas isolés: hépatotoxicité avec hépatite.

Peau
Occasionnels: hirsutisme.

Dans des cas isolés: réactions cutanées (rougeur, urticaire, exanthème, vascularite, érythème annulaire, altérations cutanées de type lupus érythémateux ou lichen ruber/plan), alopécie.

Système musculo-squelettique
Cas isolés: ostéomalacie.

Système reproducteur
Occasionnels: troubles menstruels, saignements post-ménopausiques, problèmes de puissance et de libido chez l'homme.

Rares: aménorrhée

Réactions au site d'administration
Occasionnelles: douleurs locales pendant l'injection.

Autres effets indésirables
Rares: des modifications de la voix (enrouement, timbre plus grave chez les femmes, timbre plus aigu chez les hommes), qui dans certains cas, ne sont pas réversibles même après arrêt du médicament. Il convient par conséquent de peser la nécessité thérapeutique en regard du risque du patient, surtout dans des métiers où l'usage de la voix est essentiel (p.ex. théâtre, enseignement).

Surdosage
Symptômes: somnolence, états confusionnels, éruptions cutanées, nausées, vomissements et diarrhée. Rarement hyponatrémie et hyperkaliémie.

Mesures: arrêt du traitement. Correction d'éventuels troubles électrolytiques, réduction de l'apport potassique, administration de glucose i.v. et d'insuline ou d'échangeurs d'ions dans le cas d'hyperkaliémie.

Propriétés/Effets
Code ATC: C03DA02

Soldactone est la forme injectable par voie i.v. d'un antagoniste de l'aldostérone, proche parent d'Aldactone utilisé depuis des années en thérapeutique. A l'encontre d'Aldactone, Soldactone est parfaitement soluble dans l'eau et peut donc être administré par voie parentérale. En principe, Soldactone a les mêmes propriétés qu'Aldactone.

Soldactone inhibe de façon compétitive l'effet de l'aldostérone au niveau de la partie distale des tubules, et donc la réabsorption de sodium et d'eau, tout en ménageant l'excrétion de potassium. L'effet diurétique se manifeste au moins aussi rapidement et aussi abondamment qu'après l'administration orale d'Aldactone. Lors de l'administration de Soldactone dans le domaine de la chirurgie et des soins intensifs, l'accent est mis sur l'action antialdostérone et la conservation du potassium, surtout lorsque l'administration orale est exclue ou indésirable.

Pharmacocinétique
Absorption
Indépendamment de la vitesse d'administration et de la quantité perfusée, on peut estimer une demi-vie de 5–13 heures au cours d'une première phase. Pendant une période d'observation plus longue et d'une saturation croissante de compartiments plus profonds, on constate une augmentation de ce paramètre qui atteint des valeurs de 18–24 heures et plus. Par conséquent, on peut s'attendre à un cumul lors de l'administration journalière pendant 4 à 8 jours.

Distribution
Le canrénone est en équilibre dynamique avec le canrénoate. Les lieux de fixation spécifiques de la substance active sont les reins et l'épithélium intestinal. Le passage de la barrière hémato-encéphalique et celui de la barrière placentaire sont dose-dépendants.

Métabolisme
L'administration intraveineuse de Soldactone produit, sous formation d'un anneau de lactone, le premier métabolite canrénone qu'on retrouve également après l'administration orale de spironolactone dans le plasma. Le canrénone est donc le métabolite primaire formé après administration de l'un ou l'autre composé de spirolactone et constitue probablement l'une des formes actives sous lesquelles l'antagoniste de l'aldostérone est présent dans l'organisme. La quantité de canrénone produite par Soldactone correspond à peu près à la quantité libérée par la même dose de spironolactone.

Elimination
Du canrénone et du canrénoate inchangés ne sont excrétés qu'en faibles quantités (1%) par les urines. Les esters correspondants de l'acide glucuronique constituent les principaux produits d'excrétion. Cinq jours après l'administration intraveineuse de canrénoate potassique marqué au tritium environ 47% de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et 14% dans les fèces.

Données précliniques
Des études de cancérogénicité chez le rat ont montré que le canrénoate de potassium provoque des leucémies myélocytaires doses-dépendantes (après administration orale sur 2 ans de doses supérieures à 20 mg/kg/jour), des carcinomes hépatocellulaires et cérébraux ainsi que des carcinomes des glandes mammaires et de la thyroïde.

Lors de ces études menées avec des doses allant jusqu'à 270 mg/kg/jour, une incidence élevée de tumeurs des glandes mammaires et de la thyroïde, du foie et des testicules a été observée. Aucune tumeur n'a été observée lors d'études chez le singe à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour en administration orale et sur 4 ans.

Le canrénoate de potassium n'a montré aucune activité mutagène dans les tests effectués avec les bactéries ou les levures.

Toutefois, les tests in vitro avec des cellules de mammifères activées ont mis à jour une activité mutagène. Dans un modèle animal in vivo, le canrénoate de potassium n'a montré aucune activité mutagène.

A la lumière des ces données, l'administration de canrénoate est recommandée uniquement sur indication stricte.

Toxicologie de reproduction

Après administration intraveineuse de 10, 40 et 100 mg/kg du 6^{e} au 15^{e} jour de gestation chez la rate, seule une augmentation du poids corporel plus faible a été observée pour la posologie élevée comparé aux animaux contrôles; aucun effet embryotoxique, foetotoxique ou tératogène n'a été observé.

Chez la lapine recevant des doses de 10, 25 et 50 mg/kg par voie intraveineuse, une augmentation du poids corporel plus faible a été observée dès le début chez les animaux mères pour les posologies moyennes et élevées comparé aux animaux contrôles. Hormis une absorption utérine légèrement élevée pour les doses moyennes et élevées, aucun signe n'a été observé suggérant un effet embryotoxique, foetotoxique ou tératogène du canrénoate.

Remarques particulières

Incompatibilités

Ne pas mélanger Soldactone à d'autres solutions afin d'éviter la formation d'un précipité.

Stabilité

Les flacons et ampoules sont à conserver à température ambiante, à l'abri de la lumière et à utiliser jusqu'à la date de péremption («Exp.») mentionnée sur l'emballage.

Remarques concernant la manipulation

La reconstitution de la solution doit se faire juste avant son administration. Un précipité se forme après stockage prolongé de la solution. Une légère opalescence de la solution injectable ne nuit en rien à l'action et à la tolérance de Soldactone. Par contre, une solution trouble ou contenant un précipité floconneux ne doit pas être injectée.

Le flacon-ampoule contient Soldactone à l'état lyophilisé. Le contenu du flacon est solubilisé immédiatement avant l'emploi dans 2 ml d'eau dist. pour injection en agitant un peu le flacon. La solution est injectée lentement par voie intraveineuse, c'est-à-dire au minimum en 2–3 minutes, ou perfusée après dilution dans du glucose à 5% ou un soluté physiologique de chlorure de sodium.

Numéro d'autorisation

37528 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Pfizer AG, 8052 Zürich.

Mise à jour de l'information

Février 2008.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [09.06.2008]